

从1%起步,中国基因测序研究跻身世界前列

生命天书 破译20年

科学大爆炸

中青报 中青网记者 邱晨辉

今年是 人类基因组计划 协作组发表人类基因组序列草图20周年,这一被誉为生命科学领域 阿波罗登月计划 的国际大科学计划,也有中国人的身影:拿下其中不可或缺的那 1%。

尽管只参与了1%的任务,但对中国来说意味着一个重要开端。前不久,在中国科学院遗传与发育生物学研究所、中国科学院北京基因组研究所和华大基因联合举办的纪念国际人类基因组工作草图绘制和 1%项目 完成座谈会上,与会院士专家的一个共同观点是:不要小看了这1%,正是从这1%起步,使我国成为世界上少数几个能独立完成大型基因组分析的国家,带动我国基因组学研究从追赶跑到,跻身世界前列。

从此,中国基因测序研究走向全球第一梯队。

1%项目

1953年,英国科学家弗朗西斯 克里克和詹姆斯 沃森发现DNA的双螺旋结构 由含有四种碱基的脱氧核苷酸连接而成的长链。这4个 字母 排列组合构成了所有物种基因组的 天书。

如何破译这部天书,从而了解生命的奥秘?1977年,英国生物化学家弗雷德里克 桑格等发明了末端终止测序法,标志着第一代DNA测序技术的诞生。同年,他们测定了第一个基因组序列,全长5375个碱基的噬菌体X174。自此,人类获得了窥探生命遗传密码的能力。

此后,解码DNA序列的尝试就从未停止。

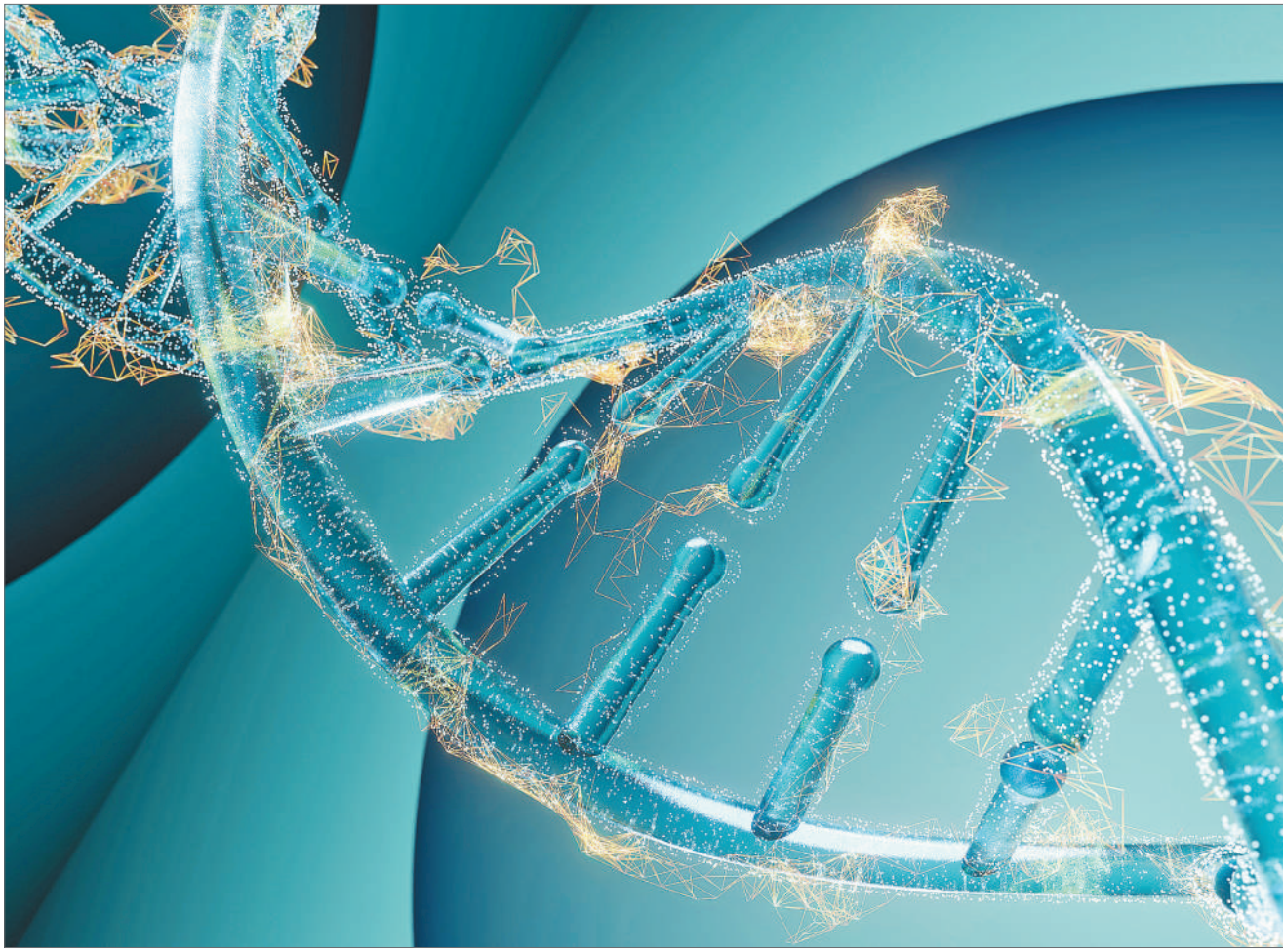
1990年10月,人类基因组计划在 美国首先启动,英、日、法、德相继参与,组成了国际 人类基因组计划 协作组,其核心内容是测定人类基因组的全部DNA序列,获得人类全面认识自我最重要的生物学信息。

这项被誉为生命科学领域 登月计划 的 盛宴,中国要参与吗?答案是肯定的。

1994年,中国 人类基因组计划在 谈家桢、吴昊、强伯勤、陈竺,以及沈奇、杨焕明等科学家的倡导下启动。

中科院院士、华大基因联合创始人杨焕明至今记得,1997年11月,在湖南张家界举行的中国遗传学组青年委员会第一次会议上,包括他在内的许多青年科学家商议要加入国际 人类基因组计划,推动中国基因组科学的发展。

随后,在中国科学院和国家南、北方



脱氧核糖核酸示意图。

视觉中国供图

基因组中心同行的支持下,中国科学院遗传所(现遗传发育所的部分前身)人类基因组中心在1998年8月成立。按遗传所原所长陈受宜的话说,该中心将 有志于此的人才汇聚一堂,解决了当时我国大规模基因组研究 人才匮乏 的窘境。

次年7月7日,国际 人类基因组计划 协作组公布了中国加入 人类基因组计划 的申请,并于同年9月1日正式向全世界宣布,这标志着我国成为美、英、日、法、德之外,第六个 人类基因组计划 的参与国家,也是唯一的发展中国家。

中科院院士、时任国家人类基因组南方研究中心执行主任赵国屏介绍,人类基因组包含近两万个编码蛋白质的基因,由约30亿个碱基对组成,分布在细胞核的23对染色体之中。中国在 人类基因组计划 中负责测定和分析3号染色体短臂上从端粒到标记D3S3610间大约30厘摩尔(相当于3千万个核苷酸)的区域,因此被称为 1%项目。

也许 1%项目 对整个项目而言有些微不足道,但它的实施给我国基因组学

发展所带来的意义却是重大的。同时, 1%项目 也对社会公众进行了一次声势浩大的基因及基因组普及教育,为中国生命科学研究和生物产业发展开拓了无限的空间。赵国屏说。

中国印记

2001年8月26日,中科院遗传所人类基因组中心和国家南、北方基因组中心共同完成了 包干 区域任务 1%项目 的基因序列图谱,相比国际同行,提前两年高质量完成任务。

加入国际 人类基因组计划,可以使中国平等分享该计划所建立的所有技术、资源和数据,并使我国成为世界上少数几个能独立完成大型基因组分析的国家。杨焕明说。

2003年4月25日,距离发现DNA双螺旋整整半个世纪后,历时13年,耗资近30亿美元的人类基因组计划 宣告完成。

作为人类科学史上的伟大工程,这一计划带来了生命科学的新时代,在发展过

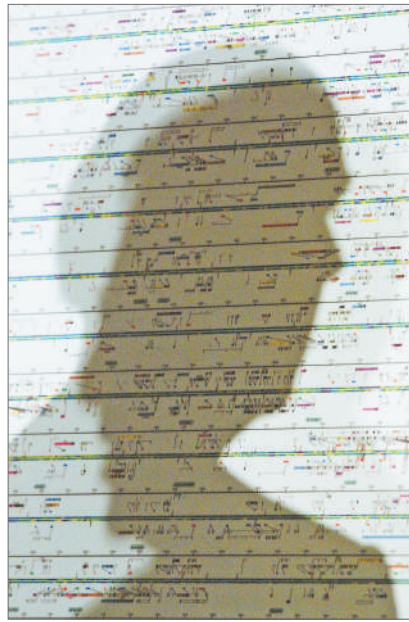
程中建立起来的基因组学、生物信息技术对生物相关学科和产业起到了巨大的推动作用,有关生命科学的新兴技术和生物产业如雨后春笋般涌现。

杨焕明告诉记者,中国科学家抢 到 人类基因组计划 1%的份额,让这个人类科技史的重要里程碑上刻下了 中国 二字。更重要的是,它还带动了 中国基因测序技术 从追赶实现并跑,并在测序仪的研制和量产以及生物信息学软件的开发等方面逐渐走向全球第一梯队。

在他看来,通过参与这一计划,中国科学家得以在短时间内学习并追赶发达国家的先进生物技术,先后完成了水稻基因组、小麦A基因组、SARS冠状病毒的基因组研究,以及对熊猫、家猪、家鸡、家蚕等动物基因组的测序工作,使我国的基因组研究得以跻身世界前列。

高歌猛进

人类基因组草图发布20年来,相关科学研究突飞猛进。随着基因组测序技术的



2001年2月12日,由美、英、法、德、日和 中国6国的科学家共同参与的 国际人类基因组计划 公布了人类基因组图谱及初步分析结果。这个被誉为生命科学 登月计划 的研究项目取得重大进展,为人类揭开自身奥秘奠定了坚实的基础。

不断发展,成本也出现了 断崖式 下跌。

人类基因组计划在 1985年被提出时,可谓是一次 世纪拍板:当时无人知晓测序究竟要花多少钱,于是按1美元一对碱基做的 拍脑袋 预算,总预算30亿美元。计划周期为15年,即于2005年完成。

杨焕明说,当第一个人类基因组被完全解读后,科学界的普遍共识则是迫切需要新的技术革命,以更低的成本、更短的时间和更高的效率来准确地测定每个人的基因组。如此,基因组学才有未来。

如今,自 人类基因组计划 以来,DNA测序技术的发展已经历4次历史性飞跃。

2007年5月,人类基因组计划 完成4年后,DNA之父 詹姆斯 沃森拿到了世界上首份个人基因组图谱。绘制沃森基因组图谱的 吉姆工程 前后只用了不到两年时间,花费仅200万美元。

2008年,全基因组测序的成本降至20万美元。到2010年,该费用已经可以控制在1万美元以内。而据美国国立卫生研究院数据,到2020年,人类全基因组测序的成本已降低到1000美元以下。

尝到 甜头 后,科学家的创新热情持续高涨,又发明了第三代单分子测序技术、第四代核苷酸测序技术,可进行单条序列长度更长、更准确的测序。

赵国屏说,正是基于四代测序技术的接力赛,人类基因组序列终于 补齐,有了更完整的版本。而此前发表的

人类全基因组序列都留有 不少 缺口 或空洞。

前不久,由加州大学圣克鲁斯分校的卡伦 米加和国家人类基因组研究所的亚当 菲利皮领导的 端到端粒 联盟绘制的新版本基因组新版本,比2001年的版本增加了近两亿个碱基对以及2226个新基因,使人们获得了约30.55亿对碱基对的完整信息。这一结果填补了之前剩余的大部分缺口,是自人类参考基因组首次发布以来进行的最大改进。

2018年9月30日,詹姆斯 沃森等人在《自然》杂志共同撰文指出:人们常常以为,是先有科学发现再有技术发明,科学发现和技术发明存在单向关系,其实不然。

他们认为:很多科学发现都是由技术发明推动的。比如,由于玻璃磨制技术的改进,发明出了望远镜,天文学才得以空前进步;再如,莱特兄弟发明了飞机,其后才有空气动力学。有了DNA测序技术的进步和工具的发展,基因组科学才有如此惊人的突破性发展。

曙光初现

20年来,这一破译 生命天书 划时代的成就,给人类对疾病和物种演化的认知带来了革命性变化。基因测序技术不断进步,测序成本以 超摩尔速度 直线下降,新的基因组药物不断问世,科学家们解密的致病基因越来越多。

人类基因组研究院主任埃里克 格林从第一天起就参与了 人类基因组计划,他曾想象有一天基因组学可能会成为临床治疗的一部分,但我真的没想到这会在有生之年发生。

2010年,科学家怀揣了数十年的梦想成为现实。

那一年,罹患罕见致命性肠道感染的6岁美国男孩尼古拉斯 沃尔克,成为世界上第一个被基因测序技术拯救的儿童。基因测序发现他有一个出人意料基因突变,通过从脐带血中取出细胞进行骨髓移植,取得了良好疗效。

赵国屏说,这一奇迹给了科学家巨大的信心。近年来,又有多地地中海贫血、白血病患者受益于基因技术被治愈。这些成果向人们展示了基因科技造福人类的前景。

自2001年开始,每年关于蛋白编码基因的学术论文数量在1万篇到两万篇,很多研究集中在一些 超级明星基因 上,这对深入认识重要的基因十分关键。

2001年之前,明确某种药物全部蛋白靶点的概率不到50%。人类基因组计划 完成后,美国每年通过的药物几乎都有清楚的作用靶点说明。

人类基因组序列就像化学元素周期表对化学一样重要,可以知道世界是由多少种元素组成。而基因组提供了遗传信息,人的生、老、病、死都与基因组图谱密切相关,其重要性不言而喻。杨焕明说。

他同时表示,相比未来,生命科学的组学时代才曙光初现。新冠肺炎疫情来袭也再次提醒人类:我们对生命的认识还远远不够。要真正破译生命这本天书,科学家还需要携手构建生命科学的 大数据 时代。

中青报 中青网见习记者 杨 洁

科学咖啡馆

海棠不惜胭脂色,独立蒙蒙细雨中。

想象一下,假设给智能机器人读这首诗,让人和机器同时在图像数据库中寻找与这首诗最匹配的场景,结果会怎样?

7月14日,在2021中国 宁波新一代人工智能学术峰会(后简称 学术峰会)上,中国工程院院士、西安交通大学人工智能与机器人研究所教授郑南宁提到,在这种场景下,机器人会按照规则办事,从数据库中找出一幅海棠图,海棠的叶子上可能还挂着雨珠。而在这场对比实验中,不同的人会作出不同的选择,一个可能的结果是,有人会选一位亭亭玉立的少女,行走在幽静的田间小道,天上还下着蒙蒙的细雨。

这个实验提醒科学家,人工智能面临着如何把知识赋予场景的挑战。郑南宁解释说。

自2015年起,中国工程院批准启动了《中国人工智能2.0发展战略研究》重大咨询项目,以潘云鹤等院士为代表的科学家开始进行 人工智能2.0计划。

人工智能2.0时代,如何为机器安装智慧大脑

以往人工智能1.0只研究了语言知识,没有对视觉知识进行研究。而到了人工智能2.0以后,深度学习解决了大量的视觉问题。在学术峰会上,中国工程院院士、浙江大学教授潘云鹤提到,人工智能1.0的梦想是让智能语言转化成画面,未来可以通过视觉知识等核心技术实现。

在学术峰会上,郑南宁分享了2006年一位德国心理科学家做过的儿童心理学实验。

实验里,一个大人两手抱着书,准备放置于书柜里,可自己无法腾出手打开柜子,而在房间的另一个角落,母亲抱着1岁半的孩子在一旁坐着,此时大人没有给孩子任何的指令,但是孩子跑过去,打开了柜门,大人把书放了进去。

这个心理学实验给我们人工智能研究提出了一个严峻的挑战,那就是我们如

何使智能系统也要具有像孩子这样的合作性行为。郑南宁解释,这个看似普通的心理学实验让科学家去思考,是否可以通过理解1岁半孩子的大脑所想,让机器人也具有智能性、灵活性与合作性的行为。

人工智能2.0时代,机器人脑 被赋予了更多人性化期待。中国工程院院士、德国国家工程科学院院士吴志强描绘了一个智能化的城市生活场景。

在智能化城市里,如何让一位80多岁的空巢老人安享晚年?人工智能系统一方面要做好健康模块的监测,包括老年特别病护理、心血管与癌症特别监测等,另一方面要做好基本生存条件的把控,涉及餐饮的热量供给、生命危急情况报警、排泄物监测等。此外,智能大脑 也需要提供情感需求的满足,包括支持老朋友互动、学习兴趣模块等。系统还要向外部延

展,与楼栋、社区连接在一起,实现家庭设施和维修、安全报警防灾的服务。

智能机器可以实现自己的迭代、服务和维修。在吴志强看来,不同模块的组合,形成了具备全盘化思维的人工智能大脑。

目前人工智能对于处理一般问题已经很不错,但在处理更大量、复杂的问题上,没找到开启复杂系统的智能钥匙。中国科学院院士、北京航空航天大学教授郑志明在接受中青报 中青网记者采访时表示,这把钥匙是指理解非线性随机在构成复杂系统过程中所起的作用。

人工智能面临不可解释性等重大瓶颈挑战,非线性问题是主要根源。郑志明把非线性比喻成一座山,而现在部分人工智能的研究片面地认为线性加上线性,一个加上另一个就能翻越一座山,就能做

到非线性,例如当下的深度神经网络,这实际上是伪非线性。

而在应用领域,人工智能的落地也面临了一些误区。中国工程院院士、浙江大学求是特聘教授谭建荣提到,大数据、人工智能等技术用到制造业之中,形成了智能制造。

他认为,智能制造是智能技术与制造技术的融合,用智能技术解决制造的问题。智能制造既不等于无人工厂,也不等于黑灯工厂。谭建荣观察到,存在这样一种行业现状,即有些企业为了保持工厂里面的黑灯,进而达到无人车间的目的,他们在工厂外面保持白灯,付出的成本代价更高。

近年来,在中国人工智能2.0和新一代信息技术的引领下,出现了人机互联、混合现实、大数据、人工智能等新

兴的技术领域和信息产业,而新一代信息技术带动了制造业的发展。谭建荣说:在人工智能和大数据技术的驱动下,对制造企业产生了深刻影响,推动实体经济转型升级。

科学家们如何迎接人工智能2.0时代的挑战?潘云鹤认为,与人工智能1.0的语言知识研究不同,人工智能2.0要向视觉知识的研究进行转向。

这背后涉及了视觉知识表达、视觉识别、视觉形象思维模拟、视觉知识的学习和多重知识表达等5个重要问题。潘云鹤提到,以视觉形象思维模拟为例,人工智能2.0可以实现1.0无法实现的场景,即根据智能语言生成画面。

这是一块荒凉而肥沃的北大荒,我们要把这块地开拓好,把这个无人区探索好,占领好。潘云鹤说道。

国内首部《东北黑土地白皮书(2020)》发布

用好养好黑土地

零距离

中青报 中青网见习记者 韩 荣

黑土地变 瘦 了。黑土地肥到家,捏把泥土冒油花,一两黑土二两油,插根筷子也发芽。在东北地区流传的顺口溜,形象地描述了黑土地的肥沃。

然而,7月9日,中国科学院在黑龙江省哈尔滨市发布国内首部《东北黑土地白皮书(2020)》(以下简称《白皮书》)显示,近60年,东北黑土耕作层土壤有机质下降了三分之一,部分地区下降了50%。1980年到2011年,东北黑土地是我国旱地土壤有机质唯一表现为下降趋势的地区。

2020年12月28日,习近平总书记在中央农村工作会议上指出,要把黑土地保护作为一件大事来抓,把黑土地用好养好。2021年中央一号文件提出实施国家黑土地保护工程,推广保护性耕作模式,黑土地保护上升为国家战略。

我国东北黑土地总面积109万平方千米,其中典型黑土地耕地面积18.5333万平方千米,是我国粮食生产的 稳压器 和 压舱石,又被誉为耕地中的 大熊猫。

《白皮书》表明,20世纪以来,东北黑土地经历了4次大规模的开发利用阶段,因长期过度开发利用、气候变化等多种因素的影响,东北黑土地出现了不同程度退化问题,直接影响到区域粮食产量的稳定。

中国科学院东北地理与农业生态研究所副所长李秀军在《白皮书》发布会上指出,现阶段东北黑土地的变化主要体现在:耕地增速放缓,森林面积增加;坡地开垦导致土壤侵蚀加剧;土壤有机质与养分元素衰减;土壤结构改变与蓄水能力下降等5个方面。

简单来说,瘦土地目前存在的问题是变薄、变瘦、变硬、变硬了。李秀军解释说,不合理垦殖和耕作是导致黑土地退化的主要原因。

那么,该如何帮助黑土地 增肥 呢?

李秀军表示,黑土地治理保护是一项系统的工程,需要政府、科技工作者以及农民等多方共同努力,但其根本途径还要依靠科技创新。目前,保护性耕作是促进黑土地土壤可持续利用的有效

技术。东北地区是我国保护性耕作的先行区,对于黑土地治理保护有一定经验。李秀军介绍,目前东北地区推广应用了以秸秆还田为核心的 梨树模式 龙江模式 等技术模式,均取得了不错的成效。

《白皮书》显示,中国科学院在东北黑土地区、玉米秸秆覆盖免耕长期定位试验基地 开展10余年的秸秆覆盖免耕研究表明:玉米秸秆覆盖免耕显著促进了土壤有机质的积累,增加了土壤养分积累,提高了土壤养分供应能力。

尽管目前已经取得不错的成效,但阻控黑土地退化还有赖于科技创新,李秀军坦言,我国黑土地科技创新已具备一定的,但与发达国家相比,我国在秸

秆生物处理、肥料技术创新、农业智能化生产水平、现代黑土地监测体系等方面都有待进一步发展。只有依托科技创新,才能 用好养好 黑土地。

中国科学院东北地理与农业生态研究所研究员关义新在《白皮书》发布会上分享了这样一个故事:花生相较于一般农作物种植收益高,也是东北西部地区农民种植较多的农作物。到秋季收获时,农民必须通过翻土才能收获花生。春天干旱多大风,翻土会加剧土壤的丢失,一块种植花生的土地会由于春季风蚀损失5~10厘米表土层,如果常年种植对于土壤会产生很大的损耗。

在这种情况下,加强法律规范和宣传教育就显得非常必要。黑土地保护的关键在于如何解决好用和养的问题。通过制定一个标准来规范土地种植保护,在解决

粮食安全问题的前提下,把土地用好、养好。关义新说。

农民依赖于土地,靠天吃饭决定了必须追逐当年的土地产出利益最大化,利益最大化就可能会导致土地承载力出现透支。黑土地治理保护是一项系统的工程,单纯地依赖农民或者科技工作者是相对乏力的。因此,黑龙江省农科院副院长关义新认为,打破农民原有的生产习惯问题,让农民意识到土地保护的重要性还要加强配套政策的保障,帮助农民把目光从近期、中期的短利利益转到中期、长期的利益。

在政府层面上应该考虑给予东北地区黑土地保护特殊政策。关义新说。农业技术的推广也是目前黑土地保护需要考虑的因素之一。李秀军表示,目前我国黑土地科技创新已具备一定的,如何把技术成果转化为现实生产力,需要充分发挥基层科技工作者的热情和积极性。

好的技术能给农民带来实实在在的效益,农民就会改变原有的生产习惯,接受新的思想、新的理念技术。因此,提升基层科技工作者的工作热情及提高技术的示范到位率,对于黑土地保护十分必要。李秀军说。